

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-118636

(43) 公開日 平成9年(1997)5月6日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/34			A 6 1 K 47/34	E
9/00			9/00	V
45/00			45/00	
C 0 8 G 77/18	NUF		C 0 8 G 77/18	NUF
77/38	NUL		77/38	NUL
審査請求 未請求 請求項の数3 F D (全 5 頁)				

(21) 出願番号 特願平7-300768

(22) 出願日 平成7年(1995)10月24日

(71) 出願人 000000952

鐘紡株式会社

東京都墨田区墨田五丁目17番4号

(72) 発明者 小川 朋康

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘紡株式会社化粧品研究所内

(72) 発明者 黒田 章裕

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘紡株式会社化粧品研究所内

(54) 【発明の名称】 経皮吸収促進剤および皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】グリセリル変性シリコーンの優れた経皮吸収促進性を利用した経皮吸収促進剤、および生理活性成分の実効効果の増強に優れた皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】グリセリル変性シリコーンを含有することを特徴とする経皮吸収促進剤、ならびにグリセリル変性シリコーンおよび生理活性成分を配合し、生理活性成分の経皮吸収性を促進することを特徴とする皮膚外用剤。

B13

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリセリル変性シリコンからなる経皮吸収促進剤。

【請求項2】 グリセリル変性シリコンおよびエチルアルコールからなる経皮吸収促進剤。

【請求項3】 グリセリル変性シリコンおよび生理活性成分を配合し、生理活性成分の経皮吸収を促進することを特徴とする皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、グリセリル変性シリコンからなる経皮吸収促進剤および生理活性成分の経皮吸収性を向上させた皮膚外用剤に関する。

【0002】さらに詳しくは、グリセリル変性シリコンの優れた経皮吸収促進性を利用した経皮吸収促進剤、および生理活性成分の実効効果の増強に優れた皮膚外用剤に関する。

## 【0003】

【従来の技術】近年、生理活性物質の投与経路として経皮投与が注目されている。その理由は、静脈内投与や経口投与は、痛みを伴ったり、消化管障害を引き起こす、血中濃度を維持するには一日に何度も投与する必要がある、肝臓で生理活性成分の初回通過は代謝効果が減少する等の問題点があるのに対し、経皮投与ではこれらの問題点が回避できるためである。

【0004】ところで、皮膚は外部化学物質の侵入に抗する優れたバリアーの性質を有することは、周知の事実であるが、皮膚の最外層である角質層にその性質が最も強いことから、いかにして生理活性物質を効果的に角質層を透過させるかが、多くの研究課題となっている。そしてその解決手段として、経皮吸収促進剤の採用が考えられ、多数の報告がなされている。しかし、従来の経皮吸収促進剤の多くは皮膚に適用されたとき、刺激を形成する潜在的性質をもつ。このような物質は皮膚バリアーを通過して経皮吸収されることにより刺激を発現すると考えられている(M.Suzuki: J.Soc.Cosmet.Chem., 29巻、265-282頁、1978年)。したがって、経皮吸収性と皮膚刺激とは関連があり、ドラッグデリバリーシステム関連の技術が広く実施されている昨今、生理活性成分を効果的に経皮吸収させる安全性の高い経皮吸収促進剤が必要とされている。

## 【0005】

【発明の解決しようとする課題】本発明は、皮膚刺激がなく安全性の高い経皮吸収促進剤を開発し、皮膚外用剤に応用することを目的とする。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、皮膚刺激がなく安全性の高い経皮吸収促進剤を開発すべく、鋭意研究した結果、グリセリル変性シリコンが安全性、経皮吸収促進性共に優れることを見いだした。すなわち、

本発明は、グリセリル変性シリコンからなる経皮吸収促進剤、ならびにグリセリル変性シリコンおよび生理活性成分を配合し、生理活性成分の経皮吸収性を促進することを特徴とする皮膚外用剤に関する。

## 【0007】

【発明の実施の形態】以下に本発明の実施の形態を詳説する。

【0008】本発明に係わる、グリセリル変性シリコンは公知の化合物で、特開平4-108795号公報、特開平6-135817号公報、特開平7-25728号公報、特開平7-61907号公報、特開平7-89825号公報に記載されている化合物である。本化合物は、特開平4-108795号公報の製造法により得られるものを使用できる。なお、これらの公報には経皮吸収性に関する記載は無い。

【0009】本発明の経皮吸収促進剤および皮膚外用剤におけるグリセリル変性シリコンの配合量は、経皮吸収促進剤または皮膚外用剤100重量部に対して0.1~30重量部が好ましく、さらに好ましくは0.5~10重量部である。この範囲であれば、経皮吸収促進性と皮膚外用剤に配合した場合の感度の両立がとり易い。

【0010】本発明の経皮吸収促進剤および皮膚外用剤では、エチルアルコールを経皮吸収促進のための補助剤として使用することが好ましい。エチルアルコールの配合量は、経皮吸収促進剤または皮膚外用剤100重量部に対して、1~60重量部が好ましく、さらに好ましくは3~30重量部である。この範囲であれば、補助剤としての効果が有効に発揮できる。

【0011】本発明の経皮吸収促進剤は、グリセリル変性シリコン以外に薬効性物質を皮内に透過・吸収させる目的で使用される医薬品、医薬部外品、化粧品分野に適用できる。

【0012】本発明で言う生理活性成分とは、例えば「ハンドブッカー化粧品・製剤原料-改訂版」(日光ケミカルズ発行、昭和52年刊)などの成書に示されているものが挙げられる。具体的には、例えば以下に示すものが挙げられる。

【0013】アミノ酸、殺菌剤、抗生物質(ペニシリン類、セファロスポリン類、ペプチド抗生物質類、水溶性塩基性抗生物質類、テトラサイクリン類、マクロライド系抗生物質、クロラムフェニコール類など)、脱毛剤(ミノキシジル、トウガラシチンキなど)、脱毛剤、保湿剤(ヒアルロン酸、トレハロース、コンドロイチン硫酸ナトリウムなど)、細胞間脂質(セラミドなど)、カンフル、植物抽出物、創傷治療剤(アロエ、ヒノキチオール、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、尿素)、サルファ剤、抗ヒスタミン剤、ビタミン剤、局所麻酔剤、血管拡張剤、ステロイド剤、非ステロイド剤、チロシナーゼ活性阻害剤などが挙げられる。

【0014】本発明の皮膚外用剤における生理活性成分

の配合量は、治療に有効な生理活性濃度であれば問題なく、特に制限はない。

【0015】本発明で言う経皮吸収性の有無を評価する方法としては、例えば、以下に示す方法が挙げられる。

(1) ヒトの皮膚に試料を塗布し、一定時間後にテープストリッピング法により角質層を剥離し、付着した生理活性物質を溶媒抽出し、その透過量を高速液体クロマトグラフィー等の装置を用いて評価する方法。

(2) 放射性同位元素で標識した試料を動物の皮膚に塗布し、一定時間後の体内への吸収性をその放射能から、液体シンチレーションカウンター、オートラジオグラフィー等により測定する方法。

(3) フラント型に代表される拡散セルにヒトまたは動物の摘出皮膚をセットし、一定時間後に皮膚膜を透過した生理活性物質の透過係数を測定する方法。

【0016】これらの方法を用い、グリセリル変性シリコーンの配合の有無により、配合時の方が未配合時よりも経皮吸収量が増加する例があった場合に、本発明で言う「経皮吸収性を促進する」ものとして定義する。

【0017】本発明で言う皮膚外用剤とは、例えば、バップ剤、狭心症薬、避妊薬、鎮痛剤、消炎剤、抗炎症薬、育毛剤、美白皮膚外用剤、老化防止型皮膚外用剤、しわとり皮膚外用剤、脱毛剤、敏感肌対応皮膚外用剤が挙げられる。製品形態としては、例えば、乳液、クリーム、ローション、エッセンス、ムース、スプレー、ジェル、粉末、油性皮膚外用剤等が挙げられる。

【0018】本発明の経皮吸収促進剤および皮膚外用剤には、医薬品、医薬部外品、皮膚外用剤にて使用されてきた各種の成分、例えば、粉体、樹脂、油剤、粘剤、シリコーン油、紫外線吸収剤、界面活性剤、香料、防腐剤、殺菌剤、保湿剤、溶剤等を同時に配合することができる。

【0019】油剤の例としては、例えば、セチルアルコール、イソステアリルアルコール、ラウリルアルコール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、イソステアリン酸、ウンデシレン酸、オレイン酸等の脂肪酸、ミリスチン酸ミリスチル、ラウリン酸ヘキシル、オレイン酸デシル、ミリスチン酸イソプロピル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、モノステアリン酸グリセリン、フタル酸ジエチル、モノステアリン酸エチレングリコール、オキシステアリン酸オクチル等のエステル類、流動パラフィン、ワセリン、スクワラン等の炭化水素、ラノリン、還元ラノリン、カルナバロウ等のロウ、ミンク油、カカオ脂、ヤシ油、パーム核油、ツバキ油、ゴマ油、ヒマシ油、オリーブ油等の油脂、エチレン・ $\alpha$ -オレフィン・コオリゴマー、流動イソパラフィン、パラフィン等が挙げられる。

【0020】また、別の形態の油剤の例としては、例え

ば、ジメチルポリシロキサン、メチルヒドロジェンポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ポリエーテル変性オルガノポリシロキサン、パーフルオロアルキル・ポリオキシアルキレン共変性オルガノポリシロキサン、アルキル変性オルガノポリシロキサン、末端変性オルガノポリシロキサン、フッ素変性オルガノポリシロキサン、アモジメチコン、アミノ変性オルガノポリシロキサン、シリコーンゲル、アクリルシリコーン、トリメチルシロキシケイ酸、シリコーンRTVゴム等のシリコーン化合物、パーフルオロポリエーテル、フッ化ビッチ、フルオロカーボン、フルオロアルコール等のフッ素化合物が挙げられる。

【0021】界面活性剤としては、例えば、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、ノニオン界面活性剤、両性界面活性剤を用いることができる。

【0022】

【実施例】以下、実験例、実施例および比較例によって本発明を詳細に説明する。なお、本発明の実験例、実施例および比較例で用いた評価方法は以下の通りである。

【0023】経皮吸収性評価（経皮吸収促進剤等）

予め毛刈した家兎の背部皮膚に、試料0.1gを3×3cm面に1日1回、4日間同一部位に塗布した。最終塗布後24時間目に配合されたラウリル硫酸ナトリウムによって発現する紅斑の強さを肉眼観察した。生理活性物質を配合した試料の紅斑の強度が、ベースおよび生理活性物質単独よりも強い場合、経皮吸収促進効果が「有り」と判定した。

【0024】経皮吸収性評価（皮膚外用剤）

試料0.05gをヒト外腕部の1×4cm面に塗布し、0.5、1、2時間後に、皮膚上の試料をエタノールを用いて拭き取った後、セロファンテープ（巾1cm）で24回ストリッピングして角質層を剥離し、エタノール50mlで3回加温・振とうして試料を抽出し、約5mlまで濃縮した。この濃縮液について生理活性成分の濃度を、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。経皮吸収の判定は、経時での生理活性成分量が増加しているかどうかで行った。

【0025】製造例1

特開平4-108795号公報に示された合成方法に準じて化1の化合物を合成した。得られた化合物は、撥水性であり親水性に乏しかった。また、この化合物の物性値は以下の通りであった。

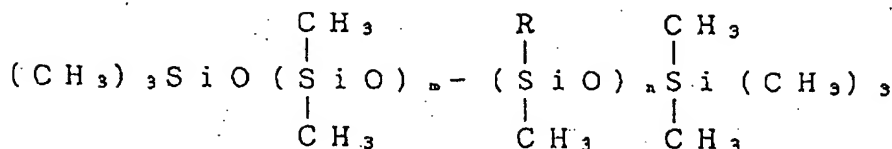
比重(25℃) : 0.991

屈折率(25℃) : 1.4100

粘度(25℃) : 712cs

【0026】

【化1】



【0027】(但し、R=CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> OCH<sub>2</sub> CH(OH)CH<sub>2</sub> OH)

\*F-6017を用いた。以下、表中の数値(配合量)は重量%を示す。

【0028】実験例1~7(経皮吸収促進剤等)

【0029】

表1の処方にて経皮吸収促進剤等を作製した。なお、ポリエーテル変性シリコーンとしては、信越化学工業製K\*10

【表1】

	実 験 例						
	1	2	3	4	5	6	7
グリセリル変性シリコーン(製造例1)	1	3	5	5	0	0	0
エチルアルコール	94	92	90	95	95	95	90
ラウリル硫酸ナトリウム	5	5	5	0	5	0	5
ポリエーテル変性シリコーン	0	0	0	0	0	5	5

【0030】実験例1~7の経皮吸収促進剤等について、前記経皮吸収性評価を実施した。その結果を、表2に示す。

【0031】

【表2】

	経皮吸収性評価結果	
	紅斑の状態	経皮吸収効果
実験例1	強い	有り
実験例2	強い	有り
実験例3	強い	有り
実験例4	無し	(コントロール)
実験例5	微弱	(コントロール)
実験例6	無し	無し
実験例7	無し	(コントロール)

【0032】表2では、皮膚刺激性のある界面活性剤(ラウリル硫酸ナトリウム)を指標とした経皮吸収促進性の簡易測定法を用い、各試料の評価を行った。実験例1~3はいずれも強い紅斑を示したのに対して、コント

ロールである実験例4(グリセリル変性シリコーン+エチルアルコール)、実験例5(ラウリル硫酸ナトリウム+エチルアルコール)、実験例6(ポリエーテル変性シリコーン+エチルアルコール)はいずれも紅斑を示さないか、微弱なものであった。このことから、実験例1~3と実験例4、5との実験から明らかにラウリル硫酸ナトリウムが皮膚刺激を増強していることが判る。また、実験例7では、親水基としてポリオキシエチレン鎖を有するポリエーテル変性シリコーンを配合した場合について、グリセリル変性シリコーンと同様の試験を行ったが紅斑の惹起は認められなかった。

【0033】したがって、上記の結果より、グリセリル変性シリコーンが経皮吸収を促進していることが判った。また、グリセリル変性シリコーン単体5重量%濃度(実験例4)では、皮膚一次刺激性が無いことも確認された。

【0034】実施例1(皮膚外用剤)

表3の処方にて、エマルジョンを得た。なお、生理活性成分としては、ジクロロ酢酸ジイソプロピルアミン(DADA)を使用した。

【0035】

【表3】

配合成分	配合量
グリセリル変性シリコーン（製造例1）	2.0
環状シリコーン（4、5量体）	20.0
ジメチルポリシロキサン（20cs）	10.0
エチルアルコール	20.0
DADA	0.2
精製水	47.8

【0036】親水性、親油性の各成分をそれぞれ80℃に加熱し、乳化した。30℃まで冷却し、容器に充填して製品とした。

【0037】比較例1（皮膚外用剤）

実施例1のグリセリル変性シリコーンの代わりに、ポリエーテル変性シリコーン（信越化学工業製KF-6017）を用いた他は、実施例1と全て同様にしてエマルションを作製した。

【0038】比較例2（皮膚外用剤）

実施例1のグリセリル変性シリコーンの代わりに、精製水を用いた他は実施例1と全て同様にして混合溶液を作製した。

【0039】実施例1、比較例1～2の皮膚外用剤について、前記経皮吸収性評価を実施した。その結果を、表4に示す。

【0040】

【表4】

	経皮吸収性評価結果	
	経皮吸収量の増加	経皮吸収効果
実施例1	有り	有り
比較例1	微量	無し
比較例2	微量	無し

【0041】表4では、皮膚外用剤の例として、グリセ

リル変性シリコーンを配合したエマルションについて検討した。実施例1では、経皮吸収促進性が認められたのに対して、グリセリル変性シリコーンの代わりにポリエーテル変性シリコーンを用いた比較例1、およびグリセリル変性シリコーンを配合していない比較例2では、経皮吸収促進性は認められなかった。

【0042】したがって、皮膚外用剤のような製剤においてもグリセリル変性シリコーンが生理活性成分の経皮吸収促進性を発揮していることが確認された。なお、本実験では経皮吸収性に着目して試験を実施しているが、生理活性成分のそれ自体の効果については既知の臨床試験結果等のデータから、経皮吸収されることで生理活性成分の効果が高まることが数多く確認されている。

【0043】

【発明の効果】以上のことから、本発明は、グリセリル変性シリコーンの優れた経皮吸収促進性を利用した経皮吸収促進剤、および生理活性成分の実効効果の増強に優れた皮膚外用剤を提供することは明かである。

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-118636

(43)Date of publication of application : 06.05.1997

(51)Int.Cl.

A61K 47/34

A61K 9/00

A61K 45/00

C08G 77/18

C08G 77/38

(21)Application number : 07-300768 (71)Applicant : KANEBO LTD

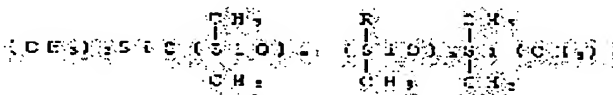
(22)Date of filing : 24.10.1995 (72)Inventor : OGAWA TOMOYASU  
KURODA AKIHIRO

## (54) PERCUTANEOUS ABSORBEFACIENT AND DERMAL PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To develop a percutaneous absorbefacient having high safety without skin irritation by utilizing excellent percutaneous absorbefacient properties of a glyceryl-modified silicone and to obtain a dermal preparation for external use such as a poultice excellent in enhancement of practical effects of a physiologically active ingredient such as an amino acid.

SOLUTION: This percutaneous absorbefacient is obtained by



blending a glyceryl-modified silicone,  
for example a compound of the  
formula with ethyl alcohol. The dermal  
preparation for external use capable of promoting percutaneous absorption  
of a physiologically active ingredient is obtained by blending the  
absorbefacient with the physiologically active ingredient such as a  
germicide.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.08.2000

[Date of sending the examiner's  
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3417744

[Date of registration] 11.04.2003

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] Penetration enhancer which consists of glyceryl denaturation silicone.

[Claim 2] Penetration enhancer which consists of glyceryl denaturation silicone and ethyl alcohol.

[Claim 3] Skin external preparations characterized by blending glyceryl denaturation silicone and a bioactive component, and promoting the percutaneous absorption of a bioactive component.

---

[Translation done.]



**\* NOTICES \***

**JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the skin external preparations which raised the percutaneous absorption of the penetration enhancer which consists of glyceryl denaturation silicone, and a bioactive component.

[0002] It is related with the penetration enhancer which used in more detail the percutaneous absorption promotion nature which was excellent in glyceryl denaturation silicone, and the skin external preparations excellent in enhancement of the effective effectiveness of a bioactive component.

[0003]

[Description of the Prior Art] In recent years, dermal administration attracts attention as a route of administration of a physiological active substance. First time passage of a bioactive component is because these troubles are avoidable by dermal administration to there being a trouble of that it is necessary to medicate a day repeatedly for maintaining the blood drug concentration on which intravenous administration and internal use follow a pain or which the reason causes an alimentary canal failure, the metabolic turnover effectiveness decreasing by liver.

[0004] By the way, although it is a well-known fact that the skin has the property of the outstanding barrier which resists invasion of an external chemical, it has been many research technical problems how a horny layer is made to penetrate a physiological active substance effectively from the property being the strongest to the horny layer which is the outermost layer of the skin. And as the solution means, adoption of penetration enhancer can be considered and much reports are made. However, when many of conventional penetration enhancer is applied to the skin, it has the potential property which forms a stimulus. It is thought that such matter passes a skin barrier and discovers a stimulus by carrying out percutaneous absorption (M.

Suzuki: J.Soc.Cosmet.Chem., 29 volumes, 265 – 282 pages, 1978). Therefore, relation has percutaneous absorption and a skin stimulus and the high penetration enhancer of the safety to which percutaneous absorption of the bioactive component is carried out effectively is needed these days when the drug delivery system-related technique is carried out widely.

[0005]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention does not have a skin stimulus, develops penetration enhancer with high safety, and aims at applying to skin external preparations.

[0006]

[Means for Solving the Problem] That this invention persons do not have a skin stimulus and should develop penetration enhancer with high safety, as a result of inquiring wholeheartedly, it found out that glyceryl denaturation silicone was excellent in safety and percutaneous absorption promotion nature. That is, this invention blends the penetration enhancer which consists of glyceryl denaturation silicone, glyceryl denaturation silicone, and a bioactive component, and relates to the skin external preparations characterized by promoting the percutaneous absorption of a bioactive component.

[0007]

[Embodiment of the Invention] The gestalt of operation of this invention is explained in full detail below.

[0008] The glyceryl denaturation silicone concerning this invention is a well-known compound, and is a compound indicated by JP,4-108795,A, JP,6-135817,A, JP,7-25728,A, JP,7-61907,A, and JP,7-89825,A. What is obtained according to the manufacturing method of JP,4-108795,A can be used for this compound. In addition, there is no publication about percutaneous absorption in these official reports.

[0009] To the penetration-enhancer or skin external-preparations 100 weight section, 0.1 – 30 weight section is desirable still more desirable, and the loadings of the glyceryl denaturation silicone in the penetration enhancer and skin external preparations of this invention are 0.5 – 10 weight section. If it is this range, it will be easy to take coexistence of the feel at the time of blending with percutaneous absorption promotion nature and skin external preparations.

[0010] It is desirable to use it as an adjuvant for percutaneous absorption promotion of ethyl alcohol in the penetration enhancer and skin external preparations of this invention. To the penetration-enhancer or skin external-preparations 100 weight section, 1 – 60 weight section is desirable still more desirable, and the loadings of ethyl alcohol are 3 – 30 weight section. If it is this range, the effectiveness as an adjuvant can demonstrate effectively.

[0011] The penetration enhancer of this invention is applicable to the drugs used the making the medicine efficiency matter penetrate and absorb in a hide purpose in addition to glyceryl denaturation silicone, quasi drugs, and the cosmetics field.

[0012] What is indicated to be the bioactive component said by this invention to compendiums, such as "handbook-cosmetics and a pharmaceutical preparation raw material-revised edition" (the Nikko Chemicals issue, Showa 52 annual publications), is mentioned. Specifically, what is shown below is mentioned.

[0013] amino acid, a germicide, and an antibiotic (penicillins and cephalosporin --) Peptide antibiotics, water-soluble basicity antibiotics, tetracyclines, hair-growth agents (the minoxidil --), such as a macrolide and chloramphenicols depilatories, such as capsicum tincture, and a moisturizer (hyaluronic acid and trehalose --) Lipids between cells, such as sodium chondroitin sulfate (ceramide etc.), Camphor, a plant extract, a wound therapy agent (an aloe, hinokitiol, glycyrrhetic acid, glycyrrhizic acid, urea), sulfa drugs, an antihistamine, a vitamin compound, local anesthetic, vasodepressor, a steroid, a non-steroid, a tyrosinase activity inhibitor, etc. are mentioned.

[0014] If the loadings of the bioactive component in the skin external preparations of this invention are bioactive concentration effective in a therapy, there will be especially no limit satisfactory.

[0015] As an approach of evaluating the existence of the percutaneous absorption said by this invention, the approach shown below is mentioned, for example.

(1) How to apply a sample to the human skin, to carry out solvent extraction of the physiological active substance which exfoliated the horny layer by the tape stripping method, and adhered after fixed time amount, and to evaluate the amount of transparency using equipments, such as high performance chromatography.

(2) How to apply to the skin of an animal the sample which carried out the indicator with radioisotope, and measure the absorptivity to the inside of the body after fixed time amount with a liquid scintillation counter, autoradiography, etc. from the amount of activity.

(3) How to measure the transmission coefficient of the physiological active substance which set Homo sapiens or the extraction skin of an animal to the diffusion cel represented by the Francis mold, and penetrated the skin film after fixed time amount.

[0016] When there is an example which the amount of percutaneous absorption increases [ the direction at the time of combination ] from the time of un-blending by the existence of combination of glyceryl denaturation silicone using these approaches, a definition is given as a thing to say by this

invention and "which promotes percutaneous absorption."

[0017] With the skin external preparations said by this invention, cataplasms, angina pectoris medicine, a contraceptive, a painkiller, an antiphlogistic, an antiinflammatory drug, a hair restorer, whitening skin external preparations, aging prevention mold skin external preparations, a wrinkling and \*\*\*\*\* external preparations, a depilatory, and the skin external preparations corresponding to the sensitive skin are mentioned. As a product gestalt, a milky lotion, a cream, a lotion, essence, a mousse, a spray, gel, powder, oily skin external preparations, etc. are mentioned, for example.

[0018] Various kinds of components used for the penetration enhancer and skin external preparations of this invention with drugs, quasi drugs, and skin external preparations, for example, fine particles, resin, oils, a \*\* agent, silicon oil, an ultraviolet ray absorbent, a surfactant, perfume, antiseptics, a germicide, a moisturizer, a solvent, etc. can be blended with coincidence.

[0019] As an example of oils, for example Cetyl alcohol, isostearyl alcohol, Higher alcohol, such as lauryl alcohol, hexadecyl alcohol, and an octyl dodecanol, Fatty acids, such as isostearic acid, undecylenic acid, and oleic acid, myristic-acid Millis Chill, Lauric-acid hexyl, oleic acid DESHIRU, myristic-acid isopropyl, Dimethyl octanoic-acid hexyl DESHIRU, glyceryl monostearate, Ester, such as a diethyl phthalate, monostearin acid ethylene glycol, and oxy-stearin acid octyl Hydrocarbons, such as a liquid paraffin, vaseline, and squalane, lanolin, reduction lanolin, Fats and oils, such as lows, such as a cull navarho, a mink oil, cacao butter, palm oil, palm kernel oil, camellia oil, sesame oil, castor oil, and olive oil, ethylene alpha-olefin co-oligomer, flow isoparaffin, paraffin, etc. are mentioned.

[0020] As an example of the oils of another gestalt, for example Moreover, dimethylpolysiloxane, Methil hydrogen polysiloxane, a methylphenyl polysiloxane, Polyether denaturation organopolysiloxane, perfluoroalkyl polyoxyalkylene covariance organopolysiloxane, Alkyl denaturation organopolysiloxane, terminal modification organopolysiloxane, Fluorine denaturation organopolysiloxane, an AMOJIMECHI cone, amino denaturation organopolysiloxane, Fluorine compounds, such as silicone compounds, such as silicone gel, acrylic silicone, a trimethylsiloxo silicic acid, and silicone RTV rubber, a perfluoro polyether, a fluoride pitch, fluorocarbon, and fluoro alcohol, are mentioned.

[0021] As a surface active agent, an anionic surface active agent, a cationic surface active agent, a nonionic surface active agent, and an amphoteric surface active agent can be used, for example.

[0022]

[Example] Hereafter, the example of an experiment, an example, and the example of a comparison explain this invention to a detail. In addition, the evaluation approach used in the example of an experiment, the example, and

the example of a comparison of this invention is as follows.

[0023] Percutaneous absorption evaluations (penetration enhancer etc.)

To the regions-of-back skin of the rabbit which sheared beforehand, it is 0.1g of samples. It applied to 3x3cm side to 1 time per and the same part during four days day. Macro-scopic observation of the strength of the erythema discovered with the sodium lauryl sulfate blended in the 24th hour after the last spreading was carried out. case a base and physiological active substance independent twist also has the strong reinforcement of the erythema of the sample which blended the physiological active substance -- a percutaneous absorption facilitatory effect -- " -- it is -- " -- \*\* -- it judged.

[0024] Percutaneous absorption evaluation (skin external preparations)

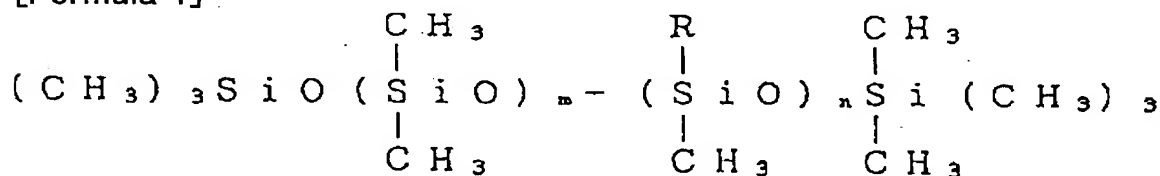
0.05g of samples the cellophane tape (a width of 1cm) after applying to 1x4cm side of the Homo sapiens outside forearm section, using ethanol and wiping off the sample on the skin 0.5 and 1 or 2 hours after -- 24 times -- stripping -- a horny layer -- exfoliating -- ethanol 50ml -- 3 times -- warming - shake of was done, the sample was extracted and it condensed to about 5ml. The concentration of a bioactive component was measured using high performance chromatography about this concentration liquid. The judgment of percutaneous absorption was performed by whether the amount of bioactive components in the passage of time is increasing.

[0025] The compound of \*\* 1 was compounded according to the synthetic approach shown in example of manufacture 1 JP,4-108795,A. The obtained compound was water repellence and lacking in the hydrophilic property.

Moreover, the physical-properties value of this compound was as follows.

Specific gravity (25 degrees C) :0.991 refractive index (25 degrees C): 1.4100 viscosity (25 degrees C) :712cs[0026]

[Formula 1]



[0027] (However, R=CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> OCH<sub>2</sub> CH(OH) CH<sub>2</sub> OH)

[0028] The examples 1-7 of an experiment (penetration enhancer etc.)

Penetration enhancer etc. was produced by the formula of Table 1. in addition -- as polyether denaturation silicone -- the Shin-Etsu Chemical make -- KF-6017 were used. Hereafter, the numeric value (loadings) of front Naka shows weight %.

[0029]

[Table 1]

	実 験 例						
	1	2	3	4	5	6	7
グリセリル変性 シリコーン（製造例1）	1	3	5	5	0	0	0
エチルアルコール	9 4	9 2	9 0	9 5	9 5	9 5	9 0
ラウリル硫酸ナトリウム	5	5	5	0	5	0	5
ポリエーテル 変性シリコーン	0	0	0	0	0	5	5

[0030] Said percutaneous absorption evaluation was carried out about the penetration enhancer of the examples 1-7 of an experiment etc. The result is shown in Table 2.

[0031]

[Table 2]

ID=000004

[0032] In Table 2, each sample was evaluated using the simple measuring method of the percutaneous absorption promotion nature which made the index the surfactant (sodium lauryl sulfate) with skin irritation. The examples 1-3 of an experiment were feeble in whether the example 4 (glyceryl denaturation silicone + ethyl alcohol) of an experiment which is control, the example 5 (sodium-lauryl-sulfate + ethyl alcohol) of an experiment, and the example 6 (polyether denaturation silicone + ethyl alcohol) of an experiment all show erythema to each having shown strong erythema. This shows that

sodium lauryl sulfate is reinforcing the skin stimulus clearly from an experiment with the examples 1-3 of an experiment, and the examples 4 and 5 of an experiment. Moreover, in the example 7 of an experiment, although the same trial as glyceryl denaturation silicone was performed about the case where the polyether denaturation silicone which has a polyoxyethylene chain as a hydrophilic group is blended, inducement of erythema was not accepted.

[0033] Therefore, the above-mentioned result showed that glyceryl denaturation silicone was promoting percutaneous absorption. Moreover, it was also checked by the 5 % of the weight concentration (example 4 of an experiment) of glyceryl denaturation silicone simple substances that there is no skin primary stimulative one.

[0034] Example 1 (skin external preparations)

The emulsion was obtained by the formula of Table 3. In addition, diisopropylamine dichloroacetate (DADA) was used as a bioactive component.

[0035]

[Table 3]

配合成分	配合量
グリセリル変性シリコーン（製造例1）	2.0
環状シリコーン（4、5量体）	20.0
ジメチルポリシロキサン（20cs）	10.0
エチルアルコール	20.0
DADA	0.2
精製水	47.8

[0036] A hydrophilic property and each oleophilic component were heated and emulsified at 80 degrees C, respectively. It cooled to 30 degrees C, the container was filled up, and it considered as the product.

[0037] The example 1 (skin external preparations) of a comparison

Instead of the glyceryl denaturation silicone of an example 1, polyether denaturation silicone (Shin-Etsu Chemical KF- 6017) was used, and also the emulsion was altogether produced similarly with the example 1.

[0038] The example 2 (skin external preparations) of a comparison

Instead of the glyceryl denaturation silicone of an example 1, purified water was used and also the mixed solution was altogether produced similarly with the example 1.

[0039] Said percutaneous absorption evaluation was carried out about the

skin external preparations of an example 1 and the examples 1-2 of a comparison. The result is shown in Table 4.

[0040]

[Table 4]

	経皮吸収性評価結果	
	経皮吸収量の増加	経皮吸収効果
実施例 1	有り	有り
比較例 1	微量	無し
比較例 2	微量	無し

[0041] Table 4 examined the emulsion which blended glyceryl denaturation silicone as an example of skin external preparations. Percutaneous absorption promotion nature was not accepted in the example 1 of a comparison which used polyether denaturation silicone instead of glyceryl denaturation silicone to percutaneous absorption promotion nature having been accepted in the example 1, and the example 2 of a comparison which has not blended glyceryl denaturation silicone.

[0042] Therefore, it was checked that glyceryl denaturation silicone demonstrates the percutaneous absorption promotion nature of a bioactive component also in pharmaceutical preparation like skin external preparations. In addition, although examined in this experiment paying attention to percutaneous absorption, about the effectiveness of itself of a bioactive component, many things with the effectiveness of a bioactive component increasing by percutaneous absorption being carried out from data, such as a known clinical trial result, are checked.

[0043]

[Effect of the Invention] It is in \*\* that the above thing to this invention offers the penetration enhancer using the percutaneous absorption promotion nature which was excellent in glyceryl denaturation silicone, and the skin external preparations excellent in enhancement of the effective effectiveness of a bioactive component.

---

[Translation done.]